

学習及び記憶を支える神経基盤に関する最近の知見

吉田 和典*

明石 秀美**

鈴木 香織**

林 優子**

岩壁 亮子**

立平 起子**

宮越 通安**

はじめに

無脊椎動物の単純な神経系を用いたこれまでの数年間にわたる研究によって、学習及び記憶に関する生物学的基盤の理解が飛躍的に進歩してきた。無脊椎動物の神経系は脊椎動物より少ないニューロン数で構成されている(大型の脊椎動物は1兆個のニューロンがあるのに対して、無脊椎動物のニューロンは1万から10万個程度である)。さらに、無脊椎動物のニューロンは非常に大きいのが特徴である。これら2つの事実から、それぞれの動物の行動に対応する個々のニューロンを同定することが可能となってくる。このように、ある特定の行動制御に関連する真の脳細胞の様相を理解するために、これらの動物を用いた神経回路の解析が行われている。さらに、進化した無脊椎動物はいくつかの簡単な学習をすることもできる。このようなことが、細胞レベルから見た学習と記憶に関する電気生理学的及び生化学的研究を促進することとなっている。その興味深い例はEric Kandelと彼の同僚が行った研究である(Kandel, 1991a)。

1. 神経細胞レベルから見た単純学習

無脊椎動物であるAplysiaは、ナマコあるいはアメフラシのラテン名で、神経生理学的研究に被験体として幅広く用いられてきた。その神経系は約2万個の神経細胞からなっている。この海に棲む軟体動

物は、大きく露出した鰓筋とサイフォンを持っており、これらは反射的に制御されている。この鰓筋は水中の酸素を吸収するため、魚類の鰓と同じ働きである。サイフォンは鰓筋の上部にある開口部で、海水と体内の老廃物を排出するためのものである。サイフォンやそれを覆っている外套膜に軽く触れると、有害なものから生体器官を守るように、鰓筋とサイフォンを引っ込める反射が見られる。図1はこの無条件反射を例示している。

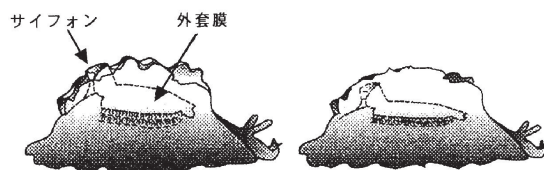


図1 アメフラシの鰓筋及びサイフォンの防御反射

この鰓筋の防御的応答を仲介している神経回路は今ではそのほとんどが解明されている。すなわち、その制御回路は13個の中樞運動ニューロンと30個の末梢運動ニューロンからなっている。これらの末梢ニューロンは反射運動を惹き起こす筋肉に直接投射している。また、中樞運動ニューロンは鰓やサイフォン内にある48個の感覚ニューロンからの入力を受けている。これらの感覚や運動ニューロンのほかに、反射を調節している介在ニューロンがある。感覚ニューロンから運動ニューロンや介在ニューロ

本稿は、前稿に引き続き、The Human Brain, Essentials of Behavioral Neuroscience, by Jackson Beatty (2001), Chapter 12, Learning, Memory, and Brain Plasticity, の後半部分を、大学院生と分担翻訳したものに基づき、学習や記憶の背景となる脳の可塑性についての最近の研究成果を学術資料としてまとめたものである。

* 仁愛大学人間学部

** 仁愛大学大学院人間学研究科

ンへの興奮性入力が無条件反射を惹き起こす。介在ニューロンのいくつかは興奮性であるが、他は抑制性ニューロンである。図2はこの神経回路の模式図を示したものである。

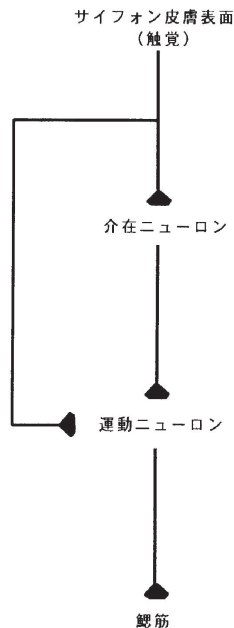


図2 鰓筋の防御反射に関連する神経回路

サイフォンには24個の感覚受容器があるが、ここではひとつだけを例示している。これらの感覚ニューロンは6個の運動ニューロンに投射しており、鰓筋をコントロールしている。感覚ニューロンは介在ニューロンへも興奮性入力を送っており、その介在ニューロンがまた、運動ニューロンと結合している。

この防御的反応の強さは、馴化や鋭敏化の非連合学習及び古典的条件づけなどの連合学習により変化するかもしれない。この神経系を用いることにより、神経回路のどの場所が、学習により影響を受けるかを調べることが可能となる。

(1) 馴化の神経基盤

アメフラシの鰓筋の防御反応は、サイフォンが繰り返し触れられると馴化が生じてくる。すなわち、最初の強い反射は徐々に慣れてきて弱くなっていく。この馴化は、サイフォンの感覚ニューロンと鰓

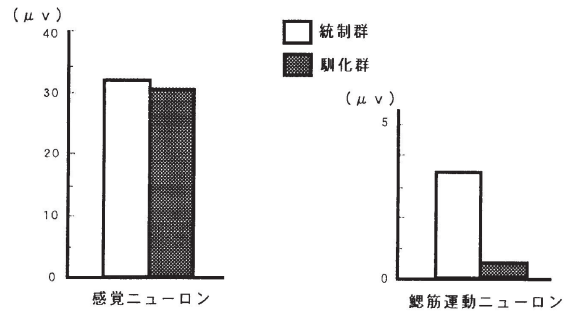


図3 鰓筋の防御反射の馴化

統制群(左白パネル)では、刺激により感覚ニューロンと鰓筋運動ニューロンの両方に反応が誘発される。馴化後(右黒パネル)、感覚ニューロンの反応は強いまま残っているが、鰓筋運動ニューロンの反応はほとんど消失する。

筋及びサイフォンの運動ニューロン(介在ニューロンも)との間のシナプスで放出される神経伝達物質の減少の結果とされている。この鰓筋防御反射の馴化の現象は図3に示されている。

シナプスでの感覚ニューロンからの出力低下は、おそらく、カルシウムイオンの細胞内流入(これは通常は活動電位と共に起こる)が減少していると考えられる。他の神経系と同様にアメフラシにおいても、カルシウムイオンは神経伝達物質の放出を調節している。細胞内カルシウムイオン濃度が減少すると、活動電位によってシナプス小胞から放出される伝達物質の数が減少する。それに対して、細胞内濃度が上昇すると、反対の効果が現れる。

馴化の持続時間は与えられた刺激の量に依存している。すなわち、1回の短時間刺激(10パルス刺激)では反射が最初のレベルに戻るまでに数分間しかかからないが、これをさらに多数回繰り返すと数週間の馴化が観察される。

(2) 鋭敏化の神経基盤

アメフラシの鋭敏化の例は、有害刺激(電気刺激)をその動物の尾部へ与えることによって示された。すなわち、電気刺激後、アメフラシの行動パターンである鰓筋の防御反射が強くなっていく。有害刺激を数回与えると、この防御反応の増大が約1時間持

続する。もしさらに多く与えたとこの鋭敏化が何日にもわたって観察される。

鰓筋防御反射の鋭敏化を生じる神経機構は、馴化の場合と同様に、シナプス内に存在する。鋭敏化とは、複雑な一連の細胞内事象によって生成された神経伝達物質の放出量が増加することである。尾部への有害刺激は、感覚ニューロン終末にシナプスしている促進性介在ニューロン群を賦活する。この促進性介在ニューロンはシナプス前促進により、終末から放出される神経伝達物質の量を増加させている(図4を参照)。促進性介在ニューロンから放出されて感覚ニューロン終末に取り込まれる伝達物質のひとつにセロトニンがある。

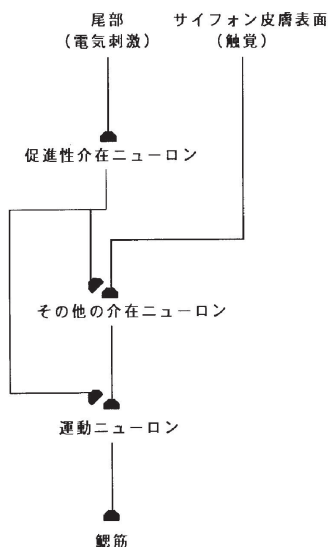


図4 鰓筋の防御反射の鋭敏化に関連する神経機構

有害刺激(電気刺激)が尾部に与えられると、その場所の感覚ニューロンが賦活し、促進性介在ニューロンにシナプスする。そのニューロンは、その他の介在ニューロンや運動ニューロンのシナプス前終末にセロトニンを放出する。その結果、これらのニューロンからの興奮性神経伝達物質の放出が増大する。

感覚ニューロン終末内に取り込まれたセロトニンによって、それらの終末内に一連の分子上の事象を惹き起こし、その結果、鰓筋防御反射を生じる神経回路内に放出される伝達物質の量が増加することに

なる。セロトニンはおそらく感覚ニューロン終末でアデニル酸シクラーゼを活性化する。アデニル酸シクラーゼはニューロン終末内のアデノシン環状リン酸(cAMP)を増加させる。このcAMPの増加は、今度は2次酵素であるプロテインキナーゼを活性化することによりタンパク質リン酸化を起こし、ニューロン終末細胞膜のカリウムチャンネルを閉じるようである。

カリウムチャンネルのいくつかが閉じることにより、活動電位の回復期(不応期)の間に開くチャンネル数が結果的に減少し、感覚ニューロン終末に引き続き活動電位を起こすことになる。これらの継続した活動電位によって、ニューロン内へ流入するカルシウムイオンが増加し、その結果、ニューロン終末での神経伝達物質の放出が促進されることになる。このように、感覚ニューロン終末内で生じている分子レベルのカスケード(酵素連鎖反応)を通じて、促進性介在ニューロンのセロトニン放出が鰓筋防御反射の鋭敏化を起こしている。

(3) 古典的条件づけの神経基盤

アメフラシの古典的条件づけは、サイフォンへの弱い刺激(条件刺激, CS)の約0.5秒後に尾部への強い刺激(無条件刺激, UCS)を与えることによって形成される。条件づけを獲得するには、CSがUCSの前に与えられなければならない。そのような対提示を行う前のCSに対する防御反応は弱いだが、その後条件づけの手続きを続けると、CSに対する反応は強くなっていく。この学習された反応は選択的である。それは2種類のCS、例えば、サイフォンと外套膜に同じ刺激を与えて検証すれば明らかとなる。これらのCSのうち一方がUCSと対提示され、もう一方はそうしなければ、対提示された刺激に対してのみ反応がより強くなっていく。このような結果が得られれば、古典的条件づけが成立した証拠となる。

アメフラシの古典的条件づけに関する神経基盤は、鋭敏化のメカニズムと同様に感覚ニューロン終末でのシナプス前促進が関与している(図5参照)。UCSとCSがある神経経路で時間的に対提示された結果、選択的に促進されるようになるのであろう。

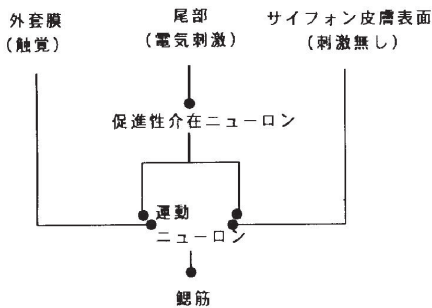


図5 鰓筋の防御反射の古典的条件づけに関連する神経機構

条件刺激は外套膜への触刺激で、無条件刺激である尾部への電気刺激と対提示された。比較のために、サイフォンを触刺激するが、この時は尾部への電気刺激は与えなかった。外套膜の刺激を尾部の電気刺激に先行させていくと、外套膜感覚ニューロンは無条件反射である促進性介在ニューロンの反応を強めるようになってくる。このような反応増大はサイフォン刺激では生じない。

考えられる神経基盤の可能性は、促進性介在ニューロンからのセロトニン放出がアデニル酸シクラーゼによる cAMP の放出に影響を与え、その結果、感覚ニューロンの活動電位の発生に有効な細胞内カルシウム濃度が増加してくるのであろう。しかしながら、この仮説は実験的に証明されていないのが現状である。

アメフラシの連合及び非連合学習に関する研究は、学習や記憶の生物学的基盤をより一般的に理解するのに多くの示唆を与えている。つまり、学習とは、脳の全般的システムから生じるものではなく、むしろ特殊な神経細胞の膜特性やシナプス活動が変化した結果である。ニューロン終末から放出される神経伝達物質の量の調節が、様々な動物での他のタイプの学習にとっても重要なメカニズムと考えられる。同様に、第二次メッセンジャーであるサイクリックヌクレオチドを含む分子メカニズムや特殊なイオンチャンネルの変化なども全般的な行動の可塑性の基本的背景となっているであろう。

アメフラシの防御反射で観察された短時間の鋭敏化の変化は、自然界では長期にわたる変化として生

じているであろう。鋭敏化は単一の刺激では数時間ぐらしか持続しないが、そのような刺激を十数回与えると、数週間持続するようになる。このような知見はこの種の軟体動物での長期記憶の存在を証明している。さらに、これらの行動的变化はシナプスでの微細な構造的変化を伴っている。すなわち、鋭敏化が継続すると、シナプス前膜から神経伝達物質が放出される箇所が2倍に増えてくる。また、セロトニンもプロテインキナーゼの働きを調節する分子機構の制御に対して長期的な影響を及ぼしているであろう。しかしながら、アメフラシの長期記憶の生起に関連する明確な情報はまだ得られていない。

2. 神経細胞レベルからみた複雑学習

患者 H.M. 氏の臨床事例をきっかけに、宣言的記憶の原因となる脳のメカニズムに関する研究は海馬やその周辺の前脳領域に集中してきた。海馬を失った H.M. 氏は、非宣言的学習には何ら障害を示さなかったが、新しい宣言的記憶を獲得できなくなった。このことから、神経細胞レベルから宣言的記憶を理解するためには、海馬内のニューロンの可塑性に関する何らかの証拠を見出すことが最も重要となる。

長期増強と長期抑圧は2つの異なるシナプス伝達効率の変化を意味する包括的な用語である。これらは人のいくつかのタイプの記憶の根底にあるメカニズムと考えられている。

長期増強 (LTP) とは、ある特殊な方法でそのシナプスを使用した結果、シナプス後ニューロンに対するシナプス前ニューロンの入力効率が強まることである。それに対して、長期抑圧 (LTD) は、LTP とは逆に、シナプス伝達効率が減少することである。LTP や LTD 出現を制御しているシナプスの一般的な法則は未だ明らかとなっていないが、多くの特殊な操作によって確実に特定のシナプスで LTP や LTD を惹き起こすことはよく知られている (Stevens, 1996)。最近の多くの研究から、海馬ニューロンでの LTP が宣言的学習あるいは顕在学習のある重要な側面の原因となっていることが強く主張され

ている。

(1) 海馬の構造と海馬内の主な神経回路

海馬は大腦半球の内側部に位置している。海馬は異種皮質の一部で、単純な構造をしており発生学的に古い前脳領域の一部である (Duvernoy, 1988)。海馬は極端に湾曲した形をしており、その中に2つの折りたたまれた領域、つまり、海馬体と歯状回がある。

海馬はラテン語で別名 cornu Ammonis (アンモン角) と呼ばれている (アンモンとは、羊の角を持ったギリシャ神話に出てくる古代エジプトの神である。その羊の角の湾曲した形が海馬に似ている)。海馬は4つの異なる領域、つまり、CA1, CA2, CA3, そしてCA4領域に分けられている。このCAは cornu Ammonis から由来している。その中で特にCA1の錐体細胞が、海馬内のLTPや学習の研究に対して特に注目されている。海馬は海馬台や嗅内野皮質とつながった構造をしており、それらはまた大腦半球の新皮質に隣接している。

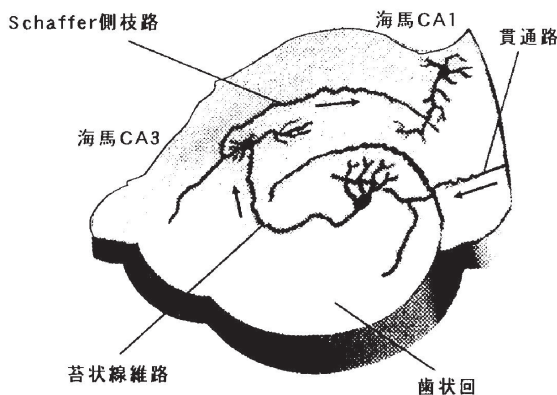


図6 海馬内の神経回路

この図ではCA1やCA3領域と歯状回が示されている。3つの主な海馬内神経回路とはそれぞれ、貫通路系、苔状線維系、Schaffer側枝路系である。

海馬内部の情報回路はかなりうまく構築されている (Kennedy & Marder 1992)。海馬への入力、図6で見られるように、隣接する嗅内野皮質から生じている。

嗅内野皮質それ自体は周囲の大腦皮質連合野から情報を受けとり、記憶を構築するための豊富な情報源を海馬に供給している。嗅内野皮質は貫通路と呼ばれる投射路を通じて歯状回の顆粒細胞に情報を伝える。

その顆粒細胞は次には、海馬CA3領域へ投射している。この顆粒細胞の軸索は苔状線維と呼ばれており、苔状線維経路を形成している。

CA3の錐体細胞は二股に分かれた軸索を持っている。ひとつは、海馬内部でSchaffer側枝路を形成し、CA1の錐体細胞にシナプスしている。もうひとつ別の軸索は海馬を離れ他の脳部位へ投射している。

最終的に、CA1の錐体細胞の軸索は、隣接する海馬台を通り嗅内野皮質へ再び投射している。このような構造が海馬内の情報の流れを完璧なものにしている。歯状回以外のすべての海馬ニューロンは大腦皮質領域へも軸索を送っている。従って、海馬は脳の広範囲な領域の記憶機能に寄与する重要な位置を占めている。

(2) CA1 錐体細胞でのLTP

長期増強とは、1973年にTimothy BlissとTerje Lømoによって最初に発見されたもので、3つの海馬内経路、すなわち、貫通路や苔状線維路あるいはSchaffer側枝路に短時間の高頻度電気刺激を与えることによって惹き起こされる。それぞれの経路の刺激で、海馬ニューロンの興奮性シナプス反応が顕著に増大した。この促進効果はかなりの時間、しばしば何週にもわたって持続することから、長期増強という名称が付けられている。

海馬内でのLTPは外見上類似しているが、それぞれの海馬領域でのLTPにはその特徴や分子メカニズムに大きな違いがある。現在では、CA1錐体細胞のLTPが最も興味を持たれている。なぜなら、この領域が少なくともいくつかの宣言的記憶を構成しているメカニズムを持っている可能性がかなり高いからである。

CA1領域でのLTPは、海馬スライス標本あるいは生きた動物を用いて、Schaffer側枝とCA1錐体細胞との間のシナプスで惹き起こされる。錐体細胞へ

入力を送っている Schaffer 側枝の線維束が刺激部位として用いられ、これらの入力系に一定間隔で短時間刺激を行い、錐体細胞の興奮性シナプス後電位の大きさが測定される。もし、LTP を起こす刺激が与えられなければ、CA1 錐体細胞の反応は変化しない。

LTP は Schaffer 側枝を一秒間に 100 回という高頻度で刺激することによって惹き起こされる（この高頻度刺激のことをテタヌス刺激という）。このような人為的に起こされたテタヌス刺激が、脳内ニューロンでは通常な状態でも発生していることが重要なことである。つまり、テタヌスは自然な状態で生じている生理学的現象を代表するものである。

テタヌス刺激により CA1 錐体細胞が大きく脱分極し、その結果、刺激を受けたニューロンからの新たな入力情報に対する反応が変化するという LTP を生じてくる。すなわち、将来この同じ Schaffer 側枝からの非テタヌス刺激（弱い刺激）に対しても大きな興奮性シナプス後電位が発生し、CA1 錐体細胞がより反応しやすくなってくる。しかし、テタヌス刺激で賦活されない他の入力に対する CA1 錐体細胞の反応は変わらない。このことが、海馬 CA1 錐体細胞の LTP が選択的反応であるという理由である。

また CA1 錐体細胞の LTP はそれぞれの入力情報間の関連性を形成してくるという意味で連合的な現象でもある。特に、テタヌス刺激中、CA1 錐体細胞への他の入力も強められる。すなわち、LTP はテタヌス入力と非テタヌス入力の両方に影響を及ぼしている。このようにして、LTP は、CA1 錐体細胞に対して同時に賦活された 2 つの入力情報を結合させるという連合学習にとって本質的神経基盤を提供している。

(3) CA1 錐体細胞の LTP と連合学習との関連

海馬内のほとんどの興奮性シナプスでは、他の脳部位と同じように、グルタミン酸が神経伝達物質として働いている。しかしながらこの単一の神経伝達物質は、それが結合しているシナプス後膜の特性によって、それぞれ著しく異なる効果を及ぼしている。これらのシナプス後膜の受容体はそれらに結合している作用物質によって分類される。すなわち、

グルタミン酸受容体は N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) と結合する NMDA 型受容体とそうでない非 NMDA 型受容体とに区別されている。

非 NMDA 型受容体でのグルタミン酸は、神経伝達物質による単純なイオンチャンネルを制御するような通常の神経伝達物質として働いている。これらのシナプスでは、グルタミン酸は興奮性シナプス後電位を発生させ、シナプス後細胞を発火させる。このような非 NMDA 型グルタミン酸受容体が海馬 CA1 領域での興奮性活動の原因となっている。つまり、それらがブロックされると、すべての興奮性シナプス後電位は消失する。それに対して、NMDA 型受容体が選択的にブロックされてもシナプス後電位活動にはほとんど影響を及ぼさない。

しかしながら、海馬 CA1 錐体細胞上で NMDA 型受容体にグルタミン酸が結合することで、連合的な長期増強を惹き起こすことになる。もし海馬 CA1 の NMDA 型受容体がブロックされると、CA1 での連合性の LTP がすべて消失してしまう。

細胞内への Ca^{2+} の流入を調節している NMDA 型グルタミン酸受容体はそれらが二重に制御されていることから、連合学習を生み出すのに非常に適していると言われている。NMDA 型グルタミン酸受容体が活性化されるためには神経化学的基準と膜電位の基準が同時に満たされなければならない。神経化学的基準は、まず、グルタミン酸が NMDA 型受容体に結合することである。つまり、NMDA 型受容体は神経伝達物質により制御されたイオンチャンネルである。膜電位の基準は、シナプス後膜が脱分極していることである。すなわち、NMDA 型受容体は電位依存型イオンチャンネルでもある。NMDA チャンネルを開くには両方の基準が同時に満たされていなければならない。このために、NMDA 型受容体は連続的に結びついた事象にのみ反応することになる。

ところで、LTP は NMDA 受容体によるカルシウムチャンネルの開放とその結果生じる細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇により惹き起こされる。細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇は 2 つの関連するプロテインキナーゼを活性化させる（プロテインキナーゼとは、ある特定のアミ

ノ酸をリン酸化し、標的となる蛋白質を変化させるように働く酵素である)。これら2つの酵素とは、プロテインキナーゼCとカルシウム-カルモジュリン依存型プロテインキナーゼII (CaMK II) である。どちらのプロテインキナーゼもLTPには欠かせないので、どちらか一方がブロックされるとLTPは生じない。

これらのプロテインキナーゼがどのように作用するかについては、今や明らかにされつつある。その主なメカニズムのひとつとして、NMDA型グルタミン酸受容体と同時に活性化された非NMDA型グルタミン酸受容体の伝達効率も上昇することである(図7参照)。

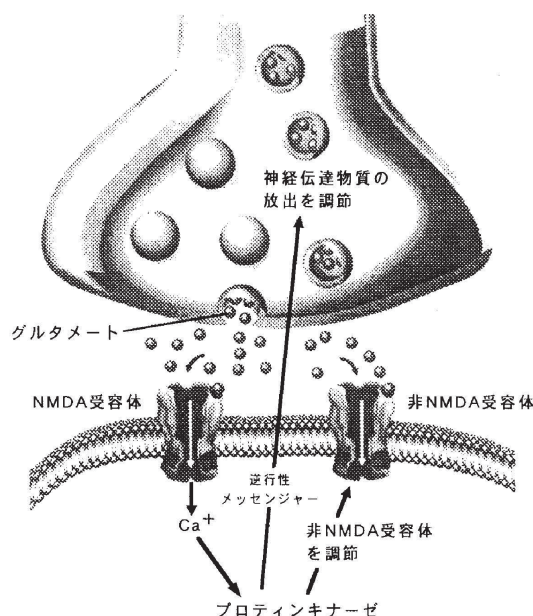


図7 LTPの背景にある分子機構

長期増強(LTP)は賦活したNMDA受容体を通じて細胞内へカルシウムが流入し、プロテインキナーゼを賦活することによって惹き起こされる。賦活したプロテインキナーゼは2種類の働きを持っている。一つ目は非NMDAグルタミン酸受容体の反応性を永続的に増大させる。その結果、次に入ってくる入力に対して非常に強い反応を示すようになってくる。二番目は、逆行性に神経伝達物質や酵素、例えば酸化窒素を放出し、シナプス前膜の反応性を変化させる。その結果、次に生じる活動

電位に対して放出される神経伝達物質の量が増加することになる。このように、NMDA受容体-プロテインキナーゼ系は、刺激などを経験することによって、シナプス前膜とシナプス後膜の両方の性質を長期的に変化させる。

グルタミン酸がNMDA型受容体と結合すると、 Ca^{2+} がシナプス後膜内に流入し、その Ca^{2+} はCaMK IIを活性型に変化させる。つまり、非NMDA型グルタミン酸受容体の神経伝達物質に対する反応性を永続的に増加させるように生化学的カスケードが開放される。このように、非NMDA型グルタミン酸受容体を形態学的に変化させることにより、このシナプスへの新たな入力が増大することになる。

また、LTPはシナプス前ニューロンに対しても影響を及ぼしている証拠がある。すなわち、シナプス後ニューロンで賦活したプロテインキナーゼはシナプス間隙に逆行性メッセンジャーを放出し、シナプス前ニューロンに再び取り込まれるようである。その逆行性メッセンジャーは、シナプス前ニューロンが次に発火するときにより多くの神経伝達物質を放出させるようにしている。逆行性メッセンジャーとして働いている物質のひとつに一酸化窒素ガスがある。それは神経活性効果を持っており、シナプス前膜及び後膜の両方を自由に通過している。

このように、哺乳類での海馬CA1錐体細胞のLTPは、選択的で連合的である。つまり、LTPは二重制御されたNMDA型受容体によって調節されており、シナプス後ニューロン内へのカルシウム増加によって惹き起こされている。このときには、プロテインキナーゼCとCaMK IIの両方が活性化されなければならない。最終的に、LTPはシナプス後膜の非NMDA型グルタミン酸受容体を変化させ、その結果、シナプス前ニューロンのグルタミン酸を放出する性質を変化させるようになってくる。

長期増強の証拠は大脳皮質を含む他の多くの脳部位でも見つかっているが、学習や可塑性の背景となっている広範囲な神経過程を理解する上で海馬のLTPが特に注目されている。

(4) 遺伝子改変動物による新しい知見

細胞レベルからみた記憶の研究は、最近では、特異的に遺伝子発現が操作された遺伝子改変動物を用いることによってより進展してきた。この分子遺伝学の発展により、げっ歯類を用いた海馬 CA1 錐体細胞の LTP に関するこれまでのニューロンの生化学がより明確になってきた。

遺伝子改変動物とは、他の細胞や他の生物からひとつまたはそれ以上の遺伝子を、ある細胞に組み込ませ、子孫にその遺伝子を受け継がせた動物である。このように、遺伝子改変動物は、遺伝的に変化したたんぱく質を持っており、何か興味のある生物学的過程に対するこの特定のたんぱく質の影響を調べる研究に用いられている。

遺伝子改変動物は次のような方法で作製されている。まず、興味となるたんぱく質を選択する(例えば、LTP について研究するためには、CaMK II のたんぱく質を選ぶのが理にかなっている)。

次に、そのたんぱく質の遺伝子コードを同定し、スクレオチド配列が決定される(遺伝子は遺伝的特性を規定している染色体 DNA の単一部分であり、そのほとんどが特定のたんぱく質構造を持っている)。

そして次に、本来の遺伝子配列が変えられ、その結果、変異した遺伝子は後に発現するとき異なるたんぱく質を作り出すようになる。最終的に、変異した遺伝子は遺伝子組み換え操作によって受精卵に組み込まれ、そのゲノムの中に転写される。

このようにして変異遺伝子を獲得した生物は、その遺伝子が発現するときは必ず変化したたんぱく質を作り出すことになるであろう。その生物にとってこの変異遺伝子はゲノムの一部となり、子孫に永続的に受け継がれることになる。

この方法により、変化した特定の遺伝子を持った生体を作製することができる。そのような遺伝子改変動物はしばしば「ノックアウト動物」と呼ばれている。なぜなら、ひとつの特定の遺伝子とそのゲノムから取り除かれた結果、そのたんぱく質はすべて生体から排除されているからである。

これまで何年もの間、そのような遺伝子改変ノッ

クアウト動物が記憶の神経生物学を含めた広範囲な生物学的現象の研究に対して応用されてきた。これらの研究成果は特段に期待されているけれども、大きな欠点もある。つまり、その遺伝子発現は身体上のすべてを変化させているため、しばしば、重篤な発達上の欠陥があったり早死したりすることが多い(Joyner, 1994)。さらに、生存していたとしても、その遺伝子変化がどの特定の細胞や組織に影響を及ぼしたかを言及するのがしばしば困難である(Tsien et al., 1996)。

最近では、特定の組織の特定の細胞だけに欠損した特定の遺伝子を見つける技術が開発され、そのような問題は解決されている(Roush, 1997)。この組織特異性及び細胞特異性の新しい方法は、様々な問題に対して広く応用できることは確かであるが、最初に用いられたのは、マウスの空間学習や海馬 CA1 錐体細胞の LTP に関する分子生物学を調べる実験であった。

① 遺伝子改変マウスで見られた空間学習障害

空間学習は、げっ歯類にとって重要な行動パターンの一つである。このような常に食糧を探し回るような動物は、人の宣言的記憶と同じような顕在的で事実に基づく形で空間情報を貯蔵している。ラットなどは空間学習能力に優れ、自らを取り巻く環境の認知地図を素早く作り上げてしまう。

げっ歯類の海馬は、空間認知地図を作製するのに特に重要である。海馬が両側に除去されたラットやマウスは、モリス水迷路のような空間認知を必要とする課題を全く学習できなくなってしまう(Morris, Garrud, Rowlands, & O'Keefe, 1982)。

モリス水迷路はげっ歯類の空間学習を測定するのに有効な方法であることが証明されている。その迷路はミルク色の水で満たされた小さな浴槽からなっており、被験体には水面下が見えない仕組みになっている。浴槽の周りには、被験体に空間的位置を知らせるための視覚的手がかりが置かれている。被験体は遠くの視覚的手がかりによる空間的情報だけを用いて、ミルク色の水面下に隠されたプラットフォームを探すように訓練される。正常な被験体は難なく

この迷路学習を習得する。

非空間的学習能力もこの装置を用いて検査することができる。それは、「目標手がかり課題」と呼ばれるもので、各試行毎にプラットホームの位置は変更されるが、そのプラットホームのある浴槽壁面に目に見える印が付けられている (Kolb, Buhrmann, KcDonald, & Sutherland, 1994)。

最近、Silva らの論文によって、マウスの空間学習と海馬 CA1 の LTP は共に CaMK II が関与しているという証拠が提出された (Silva, Paylor, Wehner, & Tonegawa 1992; Silva, Stevens, Tonegawa, & Wang, 1992)。彼らは通常の伝統的なノックアウト法を用いて、遺伝子工学的に CaMK II の α サブユニットが欠損したマウスの系統を作製した。これらの遺伝子改変マウスは、ほとんど正常に見えるが、CA1 錐体細胞の LTP を示さなかった。さらに、モリス水迷路による空間学習にも障害が認められた。このような行動的知見は、げっ歯類での空間記憶にとって海馬の長期増強が必要であるという主張と一致している。

しかし、CaMK II が生体すべての細胞から無くなっていることから、観察された学習障害や長期増強の欠損の原因について別の解釈もできてしまう。このようなことから、げっ歯類での組織特異的及び細胞特異的ノックアウト法を用いた新しい実験から学習の背景となる神経メカニズムが再検討されるようになり、NMDA 受容体や海馬 CA1 の長期増強および空間学習に関連する因果的議論が益々盛んになってきた。

利根川進氏の研究所にいた Tsien と彼の共同研究者は、NMDA 型受容体 1 (R1) 遺伝子が海馬 CA1 錐体細胞においてのみ欠損したマウスの系統を作製した。すなわち、このマウスの海馬 CA1 錐体細胞は NMDA 型受容体の働きを持っていないことになる。Tsien はこのマウスの系統を NMDAR1CA1-KO マウスあるいは簡単に CA1-KO マウスと呼んでいる。

さらに、この NMDAR1 遺伝子の組織特異的欠損は生後 3 週間たたないと起こらない。その時点では、海馬のシナプス構造はまだ正常なままである (Roush, 1997)。この空間的および時間的特異性に

より、これらのマウスで観察された空間学習障害や CA1 での LTP 消失などすべての障害は、NMDA 型受容体を選択的に無くした CA1 錐体細胞の変化が原因であると直接言えることになる。

CA1-KO マウスは行動学的にも電気生理学的にも他のマウスと異なっていた。まず最初に、CA1-KO マウスは空間的水迷路課題を学習できなかった (Tsien, Huerta & Tonegawa, 1996)。CA1-KO マウス群と統制群であるその他の多くの系統マウスに対して、モリス水迷路訓練が 12 ブロック与えられた。訓練終了後、すべてのマウスに転移課題、つまり、プラットホームがプールから取り除かれた課題が与えられた。もし、課題装置の空間的認知地図が形成されていたならば、マウスはほとんどの時間プラットホームがもともとあった場所を泳いでいるはずである。統制群マウスはこの課題を正確に行っていた。それに対して、CA1-KO マウスはプールの隅から隅まで泳いでおり、プラットホームの空間的位置を認識していなかったことが明らかとなった。

次に、電気生理学的に調べた結果、CA1-KO マウスは海馬 CA1 の LTP を何ら示さなかったことである。つまり、このマウスでは、Schaffer 側枝の強い刺激 (1 秒間に 100 回の刺激) に対して CA1 錐体細胞に全く長期増強が起こらなかった。一方、統制群の CA1 錐体細胞の反応は予想通り増強した。これらの結果は図 8 に示されている。

最後に、CA1-KO マウスは、他の非空間的学習には何ら障害を示さないことである。これらのマウスは統制群より幾分学習するのが遅いけれども、モリス水迷路を用いた非空間的手がかり学習を習得することができ、訓練終了時には統制群と同じ成績となっていた。

Tsien ら (1996) の知見は、げっ歯類での海馬の長期記憶は、少なくとも一部は、海馬 CA1 錐体細胞の連合学習によって形成されているという理論を十分支持するものとなっている。空間学習にはこれらの錐体細胞の NMDA 型受容体が機能していることが必要であり、また CA1 での長期増強を惹き起こすのと同じ細胞レベルでの過程が媒介されていると思われる。

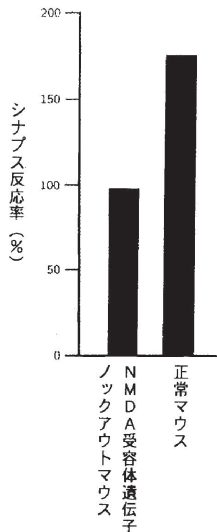


図8 海馬 CA1 錐体細胞の NMDA 受容体遺伝子ノックアウトマウスでの LTP 欠如

長期増強の刺激後、正常マウスは標準刺激に対して強いシナプス反応を示すが、ノックアウトマウスではほとんど変化しない (Tsien, Huerta, & Tonegawa, 1996)。

この見事な実験結果は、遺伝学や分子生物学や細胞機能及び行動の観点からみて最も興味深い業績として記憶の生物学に光明を与えている。このような脳組織に特異的な遺伝子や細胞特異的な遺伝子をノックアウトする方法を広く応用することによって、哺乳動物の記憶に関連する分子機構を明らかにする新しい基礎的な見解が得られるようになるであろう。

(5) 神経細胞レベルから見た短期記憶

短期記憶は「こころのメモ帳」と呼ばれている。なぜなら、我々は精神生活の中での一瞬一瞬の断片的な情報を貯蔵するとき、この短期記憶に頼っているからである。この結論はいくつかの実験的証拠に基づいている。

短期記憶は通常、遅延反応課題を用いることによって確認される。つまり、それは直接の感覚の手がかりや長期記憶よりむしろ、一次的に貯蔵された情報に基づいて行動する能力を確認することである。

この課題では、動物にまず反応する場所を示す手がかりが与えられる。次に、この手がかりが取り去られるか隠される。数秒間の遅延後、反応するための信号が提示される。動物は最初に手がかりによって示された反応もしくは場所を選択する。もし正確に反応すれば報酬が貰える。一般的には、試行を重ねるにしたがって正確な反応ができるようになる。そのような遅延反応は短期記憶を測定している。なぜなら、正確な反応を選択するためには短期記憶に頼らなければならないからである。

これらの課題は、発達心理学者として有名な Jean Piaget が行った子供の物体の永続性の課題と類似している (Goldman-Rakic, 1992)。物体の永続性の課題とは、子供の見ている前で2つの箱のうち1つの箱におもちゃをいれ、箱を閉める。しばらくしてから、子供におもちゃを探すように伝える。この課題の成績は前頭前野の成熟度と密接に関連している。人の前頭前野は生後約8カ月まで機能していない。これより幼い子供は物体の永続性の課題を十分に遂行できない。それは前頭前野に機能障害を持つサルと同じである。人と同様に、サルのこの課題遂行能力は、生後およそ2～4カ月後で、前頭前野が機能し始める頃である。

もし、遅延反応課題中に前頭前野の様々なニューロンのユニット活動を記録すると、いくつかの異なる反応パターンが観察される。あるニューロンはもっぱら手がかり提示中に発火し、その他のニューロンは反応中に発火する (Fuster, 1989)。しかし、短期記憶と関連しているように思える別のニューロンもある。つまり、それらは手がかり提示と反応の間のみ発火していた。さらに、Goldman-Rakic (1992) は、空間記憶課題でターゲットが置かれている個々の位置に反応するそれぞれのニューロンがあることを報告している。そのようなニューロンの存在は、霊長類の空間遅延反応遂行を完璧に説明する十分な情報を提供している。

3. 大脳皮質の可塑性

学習や記憶に関する最近のほとんどの研究は、情

報を処理する大脳皮質に機能局在図を作製する方向に向いている。機能局在図とは、少なくともある程度、体表面組織と大脳皮質間の関係が保たれたものを再現したものである。例えば、視覚皮質野では網膜局在図を持っており、視覚皮質と網膜内光受容器との間で空間的關係が保持されている。同様に、一次及び二次体性感覚野も体性感覚受容器との間で局所的空間關係が保たれており、体部位局在図として示されている。

霊長類においては、これら両方の局在図が大きく歪曲している。霊長類の視覚では、網膜の中心窩と周辺部の光受容器の密度が著しく異なるために、網膜と皮質局在図との間で対数変換に近い全体的な歪曲が生じている。

また、体性感覚では、皮膚表面と大脳皮質との間に不連続性が認められる。それは、身体を覆う皮膚が3次元的であるのに対して、体部位局在を持つ皮質領野は2次元であるという事実から生じている。しかしこれら2つの局在図は、全体的に歪曲しているけれども局所的な空間關係は保たれている。

皮質局在図は学習を研究する上で優れた手段となっている。なぜなら、それらの局在図は経験により変化するような可塑性を持っているからである。今では、皮質局在に対する経験による影響の実例が数多く証明されている。その中で、人の大脳皮質では例外なく常に変化と順応が生じているという結論が益々優勢となってきている。

(1) 求心性神経遮断

サルの敏感で器用な手の指は、人やその他の動物と同様に、広範囲な皮質領野によって支配されており、その一次体性感覚野(ブロードマンの3b野)には規則正しい体部位局在図が形成されている。この局在図は、これらの領野に多数の微小電極を刺入し、それぞれのニューロン活動記録から受容野を調べることによって決められている。正常なサルの手の局在図は図9の第一パネルに示されている。ここで、指領域が皮質局在図に規則正しく再現されていることを注目していただきたい。

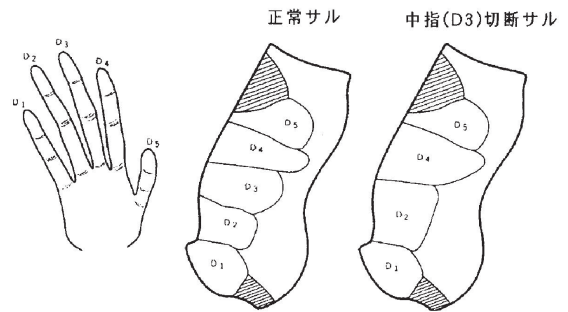


図9 指切断サルの体性感覚野における体部位局在

左：サルの手の外形，中央：正常サルの手の体部位局在，右：第3指切断サルの手の体部位局在

これらの体部位局在はそれぞれの個体で一貫している。遺伝的に決定されており経験によって変化しうものではないと考えられている。しかながら、これは驚くべきことに真実ではない。むしろ、体部位局在図はダイナミックに維持され、経験により相当な再編成が生じるようである。Merzenichと彼の共同研究者が行った初期の実験例を検討してみよう。

Merzenichら(1984)は、3b野の正常な体部位局在図に及ぼすサルの第3指(中指)切断(求心性神経遮断、感覚入力遮断)の影響を調べた。彼らは指切断前と切断数ヵ月後に手指の局在を図に表した。その結果、驚くべきことに、サルの皮質は再構成されており、失われた指に対応する皮質領野のニューロンは切断されなかった隣の指からの入力を受けるようになっていた。この新しく形成された局在図は図9の第二パネルのとおり、規則正しく整っているが今では4本の指になっている。

(2) 指縫合サル

霊長類の体部位局在図における個々の指ニューロンの受容野は小さく、完全にそれぞれの指に対応しているのが特徴である。このように指領域の皮質ニューロンは、個々にはっきりと分かれた連続的な皮膚の領域からの情報を処理している。そのような知見から、末梢神経系は強固に皮質と結合しているように考えられるが、この明らかに単純な結論は今

では間違っているようである。Allard ら (1991) の簡単な実験について以下に述べてみよう。

サルの手は人と同様に、器用で曲がりやすくてきている。しかも、それぞれの離れた指は通常独立に動かせる。このように、個々の指への感覚入力是不一样的。しかし、もし2本の指が一時的に縫合され、それらが常に一緒に動くように強いられた場合どのようなことが起こるだろうか？

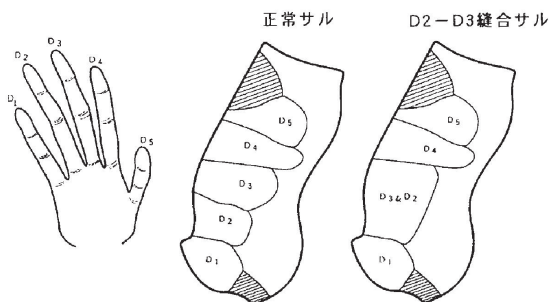


図 10 指縫合後の体性感覚野の体部位局在

左：サルの手の外形，中央：正常サルの手の体部位局在，右：第2指と第3指を縫合したサルの手の体部位局在。2本の指に対応する皮質局在はひとつの領域にまとまり、その結果、個々の皮質ニューロンは両指に対する受容野を持つようになる。

そのような実験条件下では、手の皮質局在が、縫合された2本の指領域内に再構成された(図10参照)。すなわち、個々の皮質ニューロンの受容野は大きく拡大し、2本の指に反応するようになった。このような複数の指に対する受容野は、縫合された指を持つ動物の特徴で、決して正常な動物では観察されない。したがって、両指が機械的に単一の組織に結合されることによって、それらの受容器は時間的に完全に一致した入力を経験するようになったと考えられる。今や、外科縫合糸により結合したそれぞれの指の触覚受容器からサルの大脳皮質へ送られる入力は何ら違いがなくなってしまった(Allard, Clark, Jenkins, & Merzenich, 1991)。

(3) 運動技能学習後の大脳皮質の変化

指の切断や外科的指縫合は、しかしながら、サルの一生涯の中ではある意味で極端な障害である。では、より普通に見られる指の感覚的経験の変化は、果たして、大脳皮質に同様な可塑的变化をもたらすであろうか？ Merzenich の研究室にいる Xerrie と彼の共同研究者による最近の実験によると、その答えは断然「その通り」となる。つまり、大脳皮質は経験によって常に変化し続けているということである(Xerrie, Merzenich, Jenkins & Santucci, 1999)。

Xerrie らは、サルに微細な運動調整を必要とする簡単な課題を与えた。サルは毎日食事前にオードブルとして小さなバナナ片を食べていたが、そのバナナ片は大きさの異なる5つのカップに入れられており、最も小さいカップの中のバナナ片を取り出すには注意深く指を動かす必要があった。この課題は、実際には、人の微細な運動技能を検査するとき用いる Klüver 盤を修正したものである。

9頭のサルはそれぞれ、通常の食事時間に先立って、大きさの異なる5つのカップに入れられた100個のバナナ片を食べる訓練セッションが週3日で合計24～42回与えられた。毎日の第一試行目でカップのいずれかから上手にバナナ片を取り出すことができた時点で訓練は終了した。

訓練終了後、それぞれのサルで3b野の手の局在図が測定された。結果は図11に示されている。この図の右パネルは、それぞれの指先に対する皮質面積の比率を示している。皮質面積比は受容器の表面積に対する皮質領域の比率である。正確には、それぞれの指先の皮膚表面積に対する皮質3b野の面積の割合である。Xerri ら(1991)の結果は明瞭であった。すなわち、カップからバナナ片を取り出すのに使った指に対する皮質面積比は、訓練しなかった(使用しなかった)指のものより2倍以上大きくなっていった。

この皮質面積比の増大の原因は、バナナ片を取り出すのに用いた指の受容野面積の縮小であった。これらの結果は図11の左パネルに示されている。これらのサルの皮質は、より小さい受容野を持った多くの皮質ニューロンへと再構成されたことになる。そのことによって、これらの指の体性感覚情報がよ

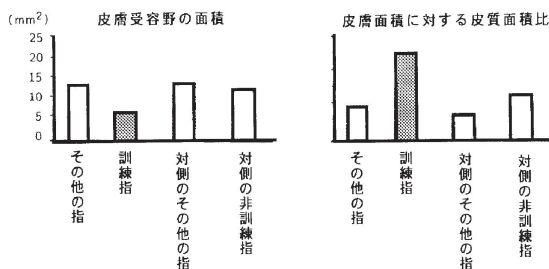


図 11 サルの手の訓練による体部位局在の変化

手の熟練運動によってその指の受容野の面積は減少し、その指の皮膚面積に対する皮質面積比は増加する。

り精密になってくる。この見解は、人の機能的脳画像解析法を用いた他の研究でも確認されている。

そのような結果から、皮質の可塑性は指切断や生体全体に対する極端な損傷の結果生じる現象ではないということが言える。むしろ、可塑性は日常生活の中でいつも生じているものである。なぜなら、オードブルとして与えたバナナでさえも、それが動物にとって何か新しい学習につながるのであれば皮質の様相を変えることになるのである。

4. 学習によるシナプス及び神経細胞の新生

霊長類の大脳皮質は、上述のようなパターン化した感覚刺激の中程度の変化に対して急速に、また広範囲に再構成が生じる。これらの研究から、大脳皮質というものはこれまで考えられていたよりもより変化しやすいことが示唆されてきた。しかし、そのような変化が細胞レベルでどのように影響しているかについては正確には明らかとなっていない。

つい最近まで、次の二つの可能性だけが考えられていた。すなわち、(1) 皮質ニューロン間のシナプス伝達効率が増変するのであろう。あるいは、(2) 新しいシナプスが皮質ニューロン間に形成されるのであろう。もう一つの可能性として、新しいニューロンが新しい記憶を保持するために形成されるかもしれない。これはこれまで長い間有り得ないことであると信じられていた。しかしながら、最近の研究結果から、霊長類の脳内ではこれら三つのメカニズ

ムが学習の物理的基盤を支えていることが示唆されている。

(1) シナプス結合増強

神経細胞間のシナプス伝達効率が増変する背景には多くのメカニズムが関与している。このような変化したシナプス結合の強度については様々な実験条件下での多くの異なるシナプスで調べられてきた。神経伝達物質の放出量の変化やシナプス間隙での伝達物質の再吸収のスピードの変化及びシナプス後膜での伝達物質の結合様相の変化などすべてシナプス伝達効率を変える要因となっている。そのような事象が多くの神経系で幅広く検証されている。

(2) シナプスの新生

学習により新しいシナプスが形成されるということはそれほど知られていないが、最近の海馬の長期増強実験によれば、学習により新しいシナプスが形成されニューロン間のシナプス結合増強が生じていることが示唆されている (Toni, Buchs, Nicenno, Bron, & Muller, 1999)。

長年にわたり多くの研究者は、学習により LTP の生じたニューロン間のシナプス特性が変化し、さらに新しいシナプスが形成されるだろうと示唆してきた。最近、Toni ら (1999) はこの仮説を検証した。彼らは電子顕微鏡を用い、海馬スライス標本で LTP 導入前後の錐体細胞のシナプス構造を調べた。その結果、LTP により樹状突起の棘内にカルシウムの蓄積した (これは LTP が生じた証である) 錐体細胞を染色し、実際に LTP に関連するニューロンを同定した。

この技術的に高度な方法を用いて、Toni ら (1999) は、LTP 導入後一時間以内に、二重棘のシナプス (これは、通常は 1 つであるが、2 つの樹状突起棘がシナプス前ニューロンの軸索終末と結合するためにシナプス後ニューロンから新たに生じたものである) を持ったシナプス後ニューロン数が著しく増加することを発見した。この変化は LTP に関与したシナプスでのみ生じており、樹状突起棘内のカルシウム濃度は高くなっていた。これらの例が図 12 に示され

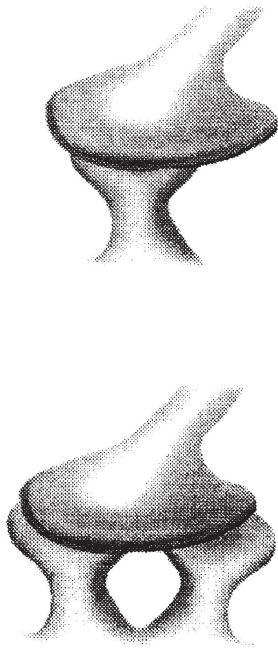


図 12 長期増強 (LTP) による樹状突起二重棘

上のパネルは LTP に関わらなかった 1 個の樹状突起棘とのシナプスで、棘内の Ca^{2+} 濃度は正常値を示している。それに対して、下のパネルは、LTP によって変化した二重棘とのシナプスを示している。

ている。

このようにして、Toni ら (1999) は、LTP という生理学的手続きにより賦活したニューロン間に新しいシナプス生成が生じることを解剖学的に証明した。この LTP は霊長類の脳内の少なくともあるタイプの学習に関与していると信じられている。一方、LTP により、これまで結合していなかった別のニューロンとの結合も生じるようになるかもしれない。しかし、このようなシナプスは、Toni らの研究で用いた方法では見出すことはできなかった。従って、LTP によって生じた長期間のシナプス伝達効率の変化は、おそらく賦活した軸索終末とその標的ニューロンとの結合強度を高めるように新しいシナプス棘が生じた結果であると考えられる。この知見は、様々な学習や豊環境を経験した動物の脳内ニューロンでシナプスが増加するという多くの研究結果の説明に

用いられている。

(3) 神経細胞の新生

神経細胞が脳の実体であるから、脳が学習するとき神経細胞に何か変化が起こるに違いない。神経科学者は長い間、脳が学習する際に神経細胞自体の結合や特性が変化するだろうと信じていた。しかし多くの理由から、大人の脳では新しい神経細胞は作られないと考えられていた。この広く流布した概念はどれも誤りのようである。すなわち、霊長類の脳は大人になってから新たに学習した情報を蓄えていると思われるまさにその脳部位で、新しい神経細胞を生成するという非常に明確な証拠がある (Gould, Reeves, Graziano, & Gross, 1999)。

Gould ら (1999) はブロムデキシウリジン (BrdU) など様々な細胞染色法を用いて 12 頭の大人のマカクザルの脳を調べた。この BrdU は新生した細胞を染色し、またその染色した細胞から形成された別の細胞も選択的に染色する物質である。すなわち、BrdU 染色法は新生したニューロンと最初からあったニューロンとを区別する方法である。Gould らは、BrdU 注入から 1 週間後にすでに、サルの前頭前野や下部側頭葉及び頭頂葉皮質に明らかに新しいニューロンが存在する証拠を発見した。これらの部位はすべて複雑な学習行動に重要な役割を果たしていると昔から信じられている「大脳皮質連合野」である。

Gould ら (1999) の発見は特に重要であり、霊長類や人の脳における学習を支える解剖学的基礎について多くの新しい考え方が導入されるようになった。神経発生 (神経細胞の新生) が新しく学習された情報を脳内に貯蔵するための継続的な解剖学的基礎である、という概念は興味深く未踏の可能性を秘めている。

(4) 可塑性の遍在について

学習に関する広範囲なすべての研究で検証されてきたとおり、今や人の記憶は単一のものではないとはっきり言える。記憶は、むしろ、質的に異なる様々なタイプの行動を司る脳内の広い範囲に分配されて

いる。しかしながら、分子レベルや細胞レベルでの可塑性に関する研究から、記憶の再現に関係する神経細胞の分子メカニズムの過程は意外と少ないことも示唆されている。このように、様々な異なるタイプの人の記憶も、神経細胞の同じように制限されたメカニズムの過程で作り出されているのであろう。

要約

学習や記憶は環境に適応している生体の神経系に特徴的な変化を生じさせる。人の記憶は、他の動物と同様に多くのタイプに分かれている。すべての学習の背景にはシナプスの変化が考えられる。短期記憶を生み出すシナプスの変化は、短時間の生理学的過程に依存しているが、長期記憶の成立には、行動に特異的な中枢神経系領域内のたんぱく質合成を伴うより永続的な過程が必要となってくる。

例えば、アメフラシで見られた鰓筋防御反射の鋭敏化や馴化は、感覚ニューロンと運動ニューロン間の一次シナプスにある多くの介在ニューロンが関与しており、それらのニューロンがどの程度シナプス前促進を生じるかに依存している。古典的条件づけには鋭敏化とよく似た細胞過程があると考えられている。しかし、その正確な特性はまだ判明していない。

海馬で形成された記憶は長期増強 (LTP) の生理学的過程に依存しているであろう。LTP とは、海馬内の3つの経路、すなわち、貫通路、苔状線維路、Schaffer 側枝路のいずれかを高頻度で電気刺激すると海馬ニューロンのシナプス反応が著しく増加することである。LTP は刺激される経路によって連合的であったり非連合的であったりする。LTP はシナプス後膜のカルシウムイオン濃度を調節する NMDA 型グルタミン酸受容体を媒介としている。脳の限定された部位だけの遺伝子発現を変化させた遺伝子改変動物が作られるようになってから、LTP や学習行動に関連する NMDA 受容体システム及びプロテインキナーゼが果たす役割についての確固たる証拠が得られるようになった。

学習の生物学的基盤は皮質の可塑性に関する研究によってもさらに広がりつつある。例えば、パター

ン化した感覚刺激の変化に対する皮質局在図の大規模な変化が例として挙げられる。最近の研究では、学習により中枢神経系内のシナプス伝達効率が変化し、また新しいシナプスが生成されたり、あるいは新しいニューロンが発生するのであろうと考えられている。

REFERENCES

- Allard, T., Clark, S.A., Jenkins, W.M. & Merzenich, M. M. (1999), Reorganization of somatosensory area 3b representation in adult owl monkey after digital syndactyly. *J. Neurophysiol.*, 66, 1048-1058.
- Bliss, T.V.P., & Lomo, T. (1973), Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol.*, 232, 331-356.
- Duvernoy, H.M. (1988), *The human hippocampus*, J.F. Bergman Verlag.
- Elbert, T., Pantev, C., Wienbruch, C., Rockstroh, B., & Taub, E. (1995), Increased cortical representation of the fingers of the left hand of string players. *Science*, 270, 305-307.
- Fuster, J.M. (1989), *The prefrontal cortex: Anatomy, physiology, and neuropsychology of the frontal lobe*, Raven.
- Goldman-Rakic, P.S. (1992), Working memory and mind. *Scientific American*, 267, 110-117.
- Gould, E., Reeves, A.J., Graziano, M.S.A., & Gross, C. G. (1999), Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science*, 628, 548-552.
- Joyner, A.L. (1994), Gene targeting and development of the nervous system. *Current Opinion in Neurobiol.*, 4, 37-42.
- Kandel, E.R. (1991), Cellular mechanisms of learning and the biological basis of individuality. In R. R. Kandel, J.H. Schwartz, & T.M. Jessell (Eds), *Principle of neural science*, Elsevier.
- Kennedy, M.B., & Marder, E. (1992), *Cellular and*

- molecular mechanisms of neuronal plasticity. In Z.W. Hall (Ed) , Introduction to molecular neurobiology, Sinauer Associates.
- Kolb,B., Buhrmann,K., McDonald,R., & Sutherland,R. (1994) , Dissociation of the medial prefrontal, posterior parietal, and posterior temporal cortex for spatial navigation and recognition memory in the rat. *Cerebral cortex*, 4,664-680.
- Merzenich,M.M., Nelson,R.J., Stryker,M.P., Cynader, M.S.,Schoppmann,A., & Zook,J.M. (1984) , Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *J.Comp.Neurol.*, 224, 591-605.
- Morris,R.G.M., Garrud,P., Rowlinson,J.P., & O'Keef,J. (1982) , Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*, 297,681-683.
- Roush,W. (1997) , New Knockout mice point to molecular basis of memory. *Science*, 275,32-33.
- Silva,A.J., Paylor,R., Wehner,J.M., & Tonegawa,S. (1992) , Impaired spatial learning in a-calcium-calmodulin kinase mutant mice. *Science*, 257, 206-211.
- Silva,A.J., Stevens,C.E., Tonegawa,S., & Wang,Y. (1992) ,Deficient hippocampal long-term potentiation in a calcium-calmodulin kinase mutant mice. *Science*, 257, 201-205.
- Stevens,C.F. (1996) , Spatial learning and memory: The beginning of a dream. *Cell*, 87,1147-1148.
- Toni,N., Buchs,P.A., Nikonenko,I., Bron,C.R., & Muller,D. (1999) , LTP promotes formation of multiple spine synapses between a single axon terminal and a dendrite. *Nature*, 402,421-425.
- Tsien,J.Z., Chen,D.F., Gerber,D., Tom,C.H.M.E., Anderson,D.J., Mayford,M., Kandel,E.R., & Tonegawa, S. (1996) , Subregion-and cell type-restricted gene knockout in mouse brain. *Cell*, 877,1317-1326.
- Tsien,J.Z., Huerta,P.T., & Tonegawa,S. (1996) , The essential role of hippocampal CA1 NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in spatial memory. *Cell*, 877,1327-1336.
- Xerri,C., Merzenich,M.M., Jenkins,W., & Santucci,S. (1999) , Representational plasticity in cortical area 3b paralleling tactual-motor skill acquisition in adult monkeys. *Cerebral Cortex*, 9,264-276.

